

# SKIN CARE PREPARATOIN

**Publication number:** JP2002080358 (A)

**Publication date:** 2002-03-19

**Inventor(s):** TAKEI MASUMI +

**Applicant(s):** NOEVIR KK +

**Classification:**

- International: A61K31/198; A61K31/353; A61K31/661; A61K31/7036; A61K31/713; A61K31/726; A61K38/00; A61K38/17; A61K47/02; A61K8/00; A61K8/02; A61K8/03; A61K8/06; A61K8/19; A61K8/24; A61K8/30; A61K8/41; A61K8/46; A61K8/49; A61K8/55; A61K8/58; A61K8/60; A61K8/64; A61K8/72; A61K8/73; A61K9/06; A61K9/107; A61K9/14; A61P17/16; A61P43/00; A61Q1/00; A61Q1/02; A61Q1/12; A61Q19/00; A61K31/185; A61K31/352; A61K31/661; A61K31/7028; A61K31/713; A61K31/726; A61K38/00; A61K38/17; A61K47/02; A61K8/00; A61K8/02; A61K8/03; A61K8/04; A61K8/19; A61K8/30; A61K8/72; A61K9/06; A61K9/107; A61K9/14; A61P17/00; A61P43/00; A61Q1/00; A61Q1/02; A61Q1/12; A61Q19/00; (IPC1-7): A61K31/198; A61K31/353; A61K31/661; A61K31/7036; A61K31/713; A61K31/726; A61K38/00; A61K38/17; A61K47/02; A61K7/00; A61K7/02; A61K7/48; A61K9/06; A61K9/107; A61K9/14; A61P17/16; A61P43/00

- European:

**Application number:** JP20000270886 20000907

**Priority number(s):** JP20000270886 20000907

## Abstract of JP 2002080358 (A)

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a skin care preparation that shows good affinity for skin with no problem of the stability and safety and can exert the effect of protecting the skin from being damaged.

**SOLUTION:** One or more than two of elastins and mucopoly-saccharides, one or more than two selected from compounds bearing sulfhydryl group and compounds bearing disulfide bonds, one or more than two selected from nucleic acids and their salts, one or more than two selected from phospholipids and glycolipid, and one or more than two of flavonoids are individually adsorbed into hydroxyapatite and formulated to the base whereby the objective skin care preparation is obtained.

Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2002-80358  
(P2002-80358A)

(43) 公開日 平成14年3月19日 (2002.3.19)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード(参考)
A 6 1 K 31/198 7/00		A 6 1 K 31/198 7/00	4 C 0 7 6 B 4 C 0 8 3 C 4 C 0 8 4 D 4 C 0 8 6 E 4 C 2 0 6
審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 12 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願2000-270888(P2000-270888)	(71) 出願人	000135324 株式会社ノエビア 兵庫県神戸市中央区港島中町6丁目13番地の1
(22) 出願日	平成12年9月7日 (2000.9.7)	(72) 発明者	竹井 増美 滋賀県八日市市岡田町字野上112-1 株式会社ノエビア滋賀中央研究所内
		(74) 代理人	390000918 竹井 増美
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 皮膚外用剤

(57) 【要約】

【課題】 安定性及び安全性上問題がなく、良好な皮膚親和性を示し、且つ優れた皮膚の損傷保護効果を発揮し得る皮膚外用剤を得る。

【解決手段】 エラスチン及びムコ多糖類より選択した1種又は2種以上、スルフヒドリル基を有する化合物及びジスルフィド結合を有する化合物より選択した1種又は2種以上、核酸及びその塩の1種又は2種以上、リン脂質及び糖脂質より選択した1種又は2種以上、フラボノイドより選択した1種又は2種以上を、それぞれヒドロキシアパタイトに吸着させ、皮膚外用剤基剤に含有させる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 エラスチン及びムコ多糖類より選択した1種又は2種以上を吸着して成るヒドロキシアパタイトを含有することを特徴とする、皮膚外用剤。

【請求項2】 スルフヒドリル基を有する化合物及びジスルフィド結合を有する化合物より選択した1種又は2種以上を吸着して成るヒドロキシアパタイトを含有することを特徴とする、皮膚外用剤。

【請求項3】 核酸及びその塩の1種又は2種以上を吸着して成るヒドロキシアパタイトを含有することを特徴とする、皮膚外用剤。

【請求項4】 リン脂質及び糖脂質より選択した1種又は2種以上を吸着して成るヒドロキシアパタイトを含有することを特徴とする、皮膚外用剤。

【請求項5】 フラボノイドの1種又は2種以上を吸着して成るヒドロキシアパタイトを含有することを特徴とする、皮膚外用剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、皮膚のターンオーバーを促進し、皮膚の損傷の防止及び改善に有効な皮膚外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】皮膚は、紫外線、熱、乾燥等の環境因子や化学物質等によるストレスにさらされており、これらにより損傷を受けやすい。かかる皮膚の損傷を防止、改善するべく、アミノ酸やその代謝物、多価アルコール等の保湿剤、エステル油、植物油等のエモリエント剤をはじめ、各種紫外線吸収剤、グリチルレチン酸及びその誘導体、グリチルリチン酸塩、アラントイン、アズレン等の抗炎症剤、酸化亜鉛、硫酸亜鉛、アラントインヒドロキシアルミニウム、タンニン酸、クエン酸等の収斂剤、各種ビタミン類などが用いられてきた。

【0003】また最近では、皮膚細胞を活性化して皮膚のターンオーバーを促進する成分や、真皮線維芽細胞を活性化して、ヒアルロン酸等のムコ多糖類やコラーゲン等のマトリックス成分の生合成を促進する成分の探求が盛んに行われている。

【0004】しかしながら、これまでに報告された上記成分においては、製剤中での安定性が十分でなかったり、作用効果が一過性であったり、皮膚に対する親和性が低く、期待通りの効果が得られなかったり、皮膚に対し不快な刺激感を与えたり、或いは連用により好ましくない副作用の生じるものもあり、皮膚の損傷に対し十分な防止、改善効果を有するものは少ないのが実状である。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】そこで本発明においては、安定性及び安全性上問題がなく、良好な皮膚親和性を示し、且つ優れた皮膚の損傷保護効果を発揮し得る皮

膚外用剤を得ることを目的とした。

【0006】

【課題を解決するための手段】上記課題を解決するべく種々検討した結果、特定のタンパク質や多糖類等をヒドロキシアパタイトに吸着させて皮膚外用剤に含有させることにより、かかる成分の皮膚親和性が向上し、皮膚のターンオーバーを有意に促進して、皮膚の損傷を良好に防止及び改善する効果を発揮することを見だし、本発明を完成するに至った。

【0007】すなわち本発明においては、真皮マトリックス構成成分であるエラスチン及びムコ多糖類より選択した1種又は2種以上、レドックス制御に関するスルフヒドリル基を有する化合物及びジスルフィド結合を有する化合物より選択した1種又は2種以上、細胞賦活効果を有する核酸及びその塩の1種又は2種以上、生体膜構成脂質等であって、種々の生理作用を有するリン脂質及び糖脂質より選択した1種又は2種以上、抗酸化作用を有する成分であるフラボノイドより選択した1種又は2種以上を、それぞれヒドロキシアパタイトに吸着させ、皮膚外用剤基剤に含有させる。

【0008】

【発明の実施の形態】本発明において用いるヒドロキシアパタイトは、 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ の化学式で示され、クロマトグラフィーの吸着剤や人工歯根等生体材料として汎用されている。本発明の目的には、市販のヒドロキシアパタイト粉体を用いることができる。

【0009】続いて、本発明においてヒドロキシアパタイトに吸着させる成分について説明する。

【0010】まずエラスチンは、動脈や腱、皮膚などの伸展性に富んだ組織に見られる構造タンパク質である。本発明の目的には、動物組織より抽出したエラスチンの可溶化物や加水分解物、及びこれらに化学的もしくは酵素的手法により修飾を加えたものが好ましく用いられ、ウシの頸部の腱よりシュウ酸による加熱処理等により抽出したエラスチンを可溶化して得られる水溶性エラスチン、ウシの項韧带を加水分解して得られるエラスチン加水分解物、タラの魚皮よりエラスターゼ処理して得られるエラスチン加水分解物、それらのメチルシラノール、N-アセチルメチオニン、乳酸等の縮合物及びそれらの塩などが例示される。

【0011】本発明において、上記エラスチンとして動物組織より随時抽出し、可溶化等の処理を行って調製したものをを用いてもよいが、化粧品、医薬品原料として各社より提供されている市販品を用いることが、品質面及び価格面でより好ましい。

【0012】次にムコ多糖類は、ヘキササミンとウロン酸より成る二糖の繰り返し単位から成る長鎖多糖類で、従来より保湿剤として皮膚外用剤に汎用されている。ケラタン硫酸、コンドロイチン、コンドロイチン-4-硫酸（コンドロイチン硫酸A）、デルマタン硫酸（コンドロ

イチン硫酸B), コンドロイチン-6-硫酸(コンドロイチン硫酸C), コンドロイチン硫酸D, コンドロイチン-4,6-硫酸(コンドロイチン硫酸E), テイクロン酸, ヒアルロン酸, ヘパラン硫酸, ヘパリン等が例示される。また、これらのナトリウム塩, カリウム塩等のアルカリ金属塩, 塩酸塩, 硫酸塩, アンモニウム塩等の無機塩, 乳酸塩, 酢酸塩, トリエタノールアミン塩等の有機塩や、アルキル, アルケニルもしくはアリールエステル, リン酸エステル, 硫酸エステル, グルコース, ガラクトース, マルトース, ラクトース等の還元糖との縮合物といった誘導体も用いることができる。

【0013】本発明においては、上記多糖類として、動植物や藻類及び微生物等より抽出、精製して得られた天然由来のものや、化学的もしくは酵素反応を利用して合成したもの、乳酸菌等の微生物を用いて発酵法により産生されたものを用いることができる。より均一な品質を確保するには、各社より医薬品、化粧品用原料として市販されているものを用いることが好ましい。

【0014】続いて、スルフィド基を有する化合物としては、L-システイン, D-システイン, DL-システイン, L-ホモシステイン, D-ホモシステイン, DL-ホモシステイン, システアミン, ジヒドロリボ酸, システニルグリシン, 補酵素A, 還元型グルタチオン, 還元型メタロチオネイン, 還元型チオレドキシン, 還元型ミッドカイン等が挙げられ、ジスルフィド結合を有する化合物としては、L-シスチン, D-シスチン, DL-シスチン, L-ホモシスチン, D-ホモシスチン, DL-ホモシスチン, リボ酸, 酸化型グルタチオン, 酸化型メタロチオネイン, 酸化型チオレドキシン, 酸化型ミッドカイン等が挙げられる。さらにこれらのアルカリ金属塩, 塩酸塩, 硫酸塩, 酢酸塩, 乳酸塩, アンモニウム塩といった塩や、アルキル又はアルケニルエステル, コレステリルエステル, ホスファチジルエステル, アミド, 配糖体などの誘導体をも用いることができる。本発明においては、化粧品、医薬品原料もしくは試薬用として市販されているものを利用できる。

【0015】核酸としては、動植物や藻類及び微生物より抽出したDNA及びRNAの他、化学的手法により、もしくは酵素反応を用いて合成されたポリヌクレオチド及びこれらの塩を用いることができる。化粧品、医薬品用として市販されているものを用いることが、品質等の面でより好ましい。

【0016】リン脂質としては、ホスファチジン酸, リゾホスファチジン酸, ホスファチジルコリン(レシチン), リゾホスファチジルコリン(リゾレシチン), ホスファチジルエタノールアミン, リゾホスファチジルエタノールアミン, ホスファチジルセリン, リゾホスファチジルセリン, ホスファチジルグリセロール, ホスファチジルグリセロールリン酸, ジホスファチジルグリセロール(カルジオリピン), アシルホスファチジルグリセ

ロール, リゾビスホスファチジン酸, ビスホスファチジン酸, ホスファチジルグリセロールの糖エーテル, ホスファチジルグリセロール-0-アミノ酸エステル, ホスファチジルイノシトール-4-リン酸, ホスファチジルイノシトール-3,4-ビスリン酸, ホスファチジルイノシトールマンノシド等のグリセロホスホリビド, スフィンゴミエリン, セラミドホスホエタノールアミン, セラミドホスホグリセロール, セラミドホスホグリセロールリン酸, セラミドホスホイノシトール及びその誘導体等のスフィンゴホスホリビド, ホスファチジルエチルアミン等のグリセロホスホリビド, セラミドホスホエチルアミン, セラミドホスホN-メチルエチルアミン等のスフィンゴホスホリビド等が挙げられる。

【0017】また糖脂質としては、ガラクトセレブロシド, サイコシン, グルコセレブロシド, グルコサイコシン等のモノグリコシルセラミド, サイトリピンH, ガラビオシルセラミド等のジグリコシルセラミド, グロボトリグリコシルセラミド, グロボイソトリグリコシルセラミド, ガングリオトリグリコシルセラミド等のトリグリコシルセラミド, グロボテトラグリコシルセラミド(サイトリピンK), グロボイソテトラグリコシルセラミド(サイトリピンR), ガングリオテトラグリコシルセラミド, ラクトネオテトラオシルセラミド等のテトラグリコシルセラミド, モノシアロガングリオシド, ジシアロガングリオシド, トリシアロガングリオシド等のガングリオシド, セラミドグルクロン酸等のスフィンゴ糖脂質, ジアシルグリセロールモノグルコシド, ジアシルグリセロールモノガラクトシド等のモノグリコシルジアシルグリセロール, ジアシルグリセロールグルコビオシド, ジアシルグリセロールガラクトビオシド, ジアシルグリセロールラクトシド等のジグリコシルジアシルグリセロール, ジアシルグリセロールグルコトリオシド, ジアシルグリセロールガラクトトリオシド等のトリグリコシルジアシルグリセロール, スルホガラクトグリセロリビド等のスルホグリセロ糖脂質, グルクロン酸含有グリセロ糖脂質などのグリセロ糖脂質が挙げられる。

【0018】本発明においては、上記リン脂質及び糖脂質として、動植物や藻類及び微生物等より抽出して得られた天然由来のものや、化学的もしくは酵素反応を利用して合成したものを用いることができる。また、天然由来のリン脂質や糖脂質に水素添加等の化学修飾を施したものや、天然由来もしくは合成品のリン脂質等から、エステル交換反応等により得た誘導体をも用いることができる。なお前記脂質は、天然材料より抽出、分画したり、合成して得る他、化粧品、医薬品用原料として市販されているものを用いることもできる。本発明の目的には、植物又は藻類もしくは酵母由来のホスファチジルコリン, ホスファチジルエタノールアミン, ホスファチジルセリン, ホスファチジルイノシトール又はセラミドホスホイノシトール、或いはこれらの水素添加物、もしくは

は2-ヒドロキシ酸のホスファチジルエステル、ホスファチジルグルコサミン、ホスファチジリスチン、ホスファチジルグルタチオンといったホスファチジン酸誘導体が特に好ましく用いられる。

【0019】最後にフラボノイドは、植物に広く含まれ、2個のフェニル基がピラン環或いはそれに近い構造の3個の炭素原子を介して結合している物質群の総称である。フラボン、クリシン及びその配糖体、アピゲニン及びその配糖体、ルテオリン及びその配糖体等のフラボン類、ケンフェロール及びその配糖体、ケルセチン及びその配糖体、ミリセチン及びその配糖体等のフラボノール類、ダイゼイン及びその配糖体、ゲニステイン及びその配糖体等のイソフラボン類、ビノセンブリン、ナリンゲニン及びその配糖体、サクラネチン及びその配糖体、ヘスペレチン及びその配糖体、エリオジクチオール、マトイシノール等のフラバノール類、ビノバンクシン、アロマデンドリン及びその配糖体、フスチン、タキシホリン及びその誘導体、アンペロプチン等のフラバノール類、プテイン及びその配糖体、カルコノカルタミジン及びその配糖体、ベジシン、ベジニン等のカルコン類、スルフレチン及びその配糖体、レプトシジン及びその配糖体、オーロイシジン及びその配糖体等のベンザルクマラノール類、ペラルゴニジン及びその配糖体、シアニジン及びその配糖体、デルフィニジン及びその配糖体等のアントシアン類などが挙げられる。

【0020】本発明においては、植物より抽出された上記フラボノイドの他、精製品及び合成品を用いることができる。化粧品、医薬品原料もしくは試薬用として市販されているものも利用できる。

【0021】上記したエラスチン及びムコ多糖類、スルフィド基を有する化合物及びジスルフィド結合を有する化合物、核酸及びその塩、リン脂質及び糖脂質、フラボノイドのそれぞれから1種又は2種以上を選択してヒドロキシアパタイトに吸着させる。これら被吸着成分の吸着は、湿式処理又は乾式処理のいずれによっても行うことができる。湿式処理では、前記被吸着成分を適宜溶媒に溶解し、ヒドロキシアパタイト粉体に添加して混練した後乾燥したり、或いは被吸着成分の溶液にヒドロキシアパタイト粉体を混合、攪拌した後、遠心分離やろ過により吸着粉体を回収した後乾燥する方法をとることができる。ヒドロキシアパタイト粉体と被吸着成分の溶液との混合量比は、重量比にして10:1〜1:10程度とするのが適切である。乾式処理では、凍結乾燥、結晶化等により粉末状とした被吸着成分をヒドロキシアパタイト粉体と混合、攪拌する。この場合のヒドロキシアパタイト粉体と被吸着成分との混合量比は、重量比にして20:1〜1:2程度とするのが適切である。

【0022】上記の吸着処理は、なるべく低温下で行うのが好ましく、0℃〜25℃の範囲で行うのが適切である。処理時間は、被吸着成分とヒドロキシアパタイト

との混合量比及び被吸着成分の種類により異なるが、2時間〜24時間程度とするのが適切である。このようにして得られた吸着処理ヒドロキシアパタイト粉体は、そのままでも皮膚外用剤に含有させることができるが、目的に応じてシリコーン処理、金属セッケン処理、フッ素樹脂処理等により疎水化処理を行ったり、化学的処理、低温プラズマ表面処理等により、被覆した物質の固定化処理を行って用いることもできる。

【0023】本発明においては、上記被吸着成分で吸着処理したヒドロキシアパタイト粉体の1種又は2種以上を皮膚外用剤基剤に含有させる。さらに本発明においては、本発明の特徴を損なわない範囲で、他の油性成分、界面活性剤、保湿剤、顔料、紫外線吸収剤、抗酸化剤、香料、防菌防霉剤等の一般的な医薬品及び化粧品原料や、皮膚細胞賦活剤、抗炎症剤、美白剤等の生理活性成分をも含有させることができる。

【0024】本発明に係る皮膚外用剤は、ローション剤、乳剤、ゲル剤、クリーム剤、軟膏剤、粉末剤、顆粒剤等、種々の剤型で提供することができる。また、化粧水、乳液、クリーム、美容液、パック等の皮膚化粧料、メイクアップベースローション、メイクアップベースクリーム等の下地化粧料、乳液状、油性、固形状等の各剤型のファンデーション、アイカラー、チークカラー等のメイクアップ化粧料、クレンジングクリーム、クレンジングローション、クレンジングフォーム、洗顔石鹸、ボディシャンプー等の皮膚洗浄料、ボディローション、ハンドクリーム、レッグクリーム等のボディ用化粧料などとしても提供することができる。

【0025】

【実施例】さらに本発明の特徴について、実施例により詳細に説明する。

【0026】まず、本発明において用いる吸着処理ヒドロキシアパタイト粉体の調製例について示す。

【0027】【調製例1】 エラスチン加水分解物吸着ヒドロキシアパタイト

市販のウシ項粉帯由来エラスチン加水分解液20gをヒドロキシアパタイト100gに添加して10℃にて2時間混練し、次いで風乾して得た。

【0028】【調製例2】 ヒアルロン酸ナトリウム吸着ヒドロキシアパタイト

ヒアルロン酸ナトリウムの1.0重量%水溶液500gにヒドロキシアパタイト100gを添加して、10℃で4時間穏やかに攪拌しながら混合した。次いでろ過して粉体を回収し、風乾して得た。

【0029】【調製例3】 コンドロイチン-4,6-硫酸吸着ヒドロキシアパタイト

コンドロイチン-4,6-硫酸の1.0重量%水溶液500gにヒドロキシアパタイト100gを添加して、10℃で4時間穏やかに攪拌しながら混合した。次いでろ過して粉体を回収し、風乾して得た。

【0030】【調製例4】 L-システイン吸着ヒドロキシアパタイト

L-システインの2.0重量%水溶液1,000gにヒドロキシアパタイト100gを添加して、20℃で2時間穏やかに攪拌しながら混合した。次いでろ過して粉体を回収し、風乾して得た。

【0031】【調製例5】 メタロチオネイン吸着ヒドロキシアパタイト

メタロチオネインの1.0重量%水溶液1,000gにヒドロキシアパタイト250gを添加して、4℃で6時間穏やかに攪拌しながら混合した。次いでろ過して粉体を回収し、風乾して得た。

【0032】【調製例6】 チオレドキシン吸着ヒドロキシアパタイト

チオレドキシンの1.0重量%水溶液1,000gにヒドロキシアパタイト250gを添加して、4℃で6時間穏やかに攪拌しながら混合した。次いでろ過して粉体を回収し、風乾して得た。

【0033】【調製例7】 デオキシリボ核酸カリウム塩吸着ヒドロキシアパタイト

市販のサケ科 (Salmonidae) 魚類精巢由来のデオキシリボ核酸カリウム塩15gを、ヒドロキシアパタイト200gに添加して、混合槽の温度を10℃以下に保ちながら、4時間混合して得た。

【0034】【調製例8】 大豆レシチン吸着ヒドロキシアパタイト

市販の大豆レシチンの1.0重量%エタノール溶液20gをヒドロキシアパタイト100gに添加し、15℃で4時間混練した後、乾燥して得た。

【実施例1】 二層状ローション剤

(1) エタノール	10.0 (重量%)
(2) ポリオキシエチレン(60E.O.)硬化ヒマシ油	1.0
(3) パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(4) ジプロピレングリコール	5.0
(5) 1,3-ブチレングリコール	10.0
(6) 精製水	68.9
(7) エラスチン加水分解物吸着ヒドロキシアパタイト (調製例1)	5.0

製法：(1)に(2)、(3)を添加して溶解し、アルコール相 ※ 攪拌、混合する。とする。一方、(6)に(4)、(5)を順次溶解し、次いで(7) 40 【0042】

を分散して水相とする。水相にアルコール相を添加し、※

【実施例2】 乳剤

(1) セタノール	1.0 (重量%)
(2) ミツロウ	0.5
(3) ワセリン	2.0
(4) スクワラン	6.0
(5) ジメチルポリシロキサン	2.0
(6) ポリオキシエチレン(20E.O.)ソルビタン モノステアリン酸エステル	1.0
(7) グリセリルモノステアリン酸エステル	1.0

\* 【0035】【調製例9】 スフィンゴミエリン吸着ヒドロキシアパタイト

試薬級スフィンゴミエリン20gをヒドロキシアパタイト100gに添加して、混合槽の温度を15℃以下に保ちながら、4時間混合して得た。

【0036】【調製例10】 ダイゼイン吸着ヒドロキシアパタイト

カッコンより抽出して得られたダイゼインの1.0重量%エタノール溶液25gをヒドロキシアパタイト100gに添加し、10℃にて6時間穏やかに攪拌しながら混合した。次いでろ過して粉体を回収し、風乾して得た。

【0037】【調製例11】 エピカテキン吸着ヒドロキシアパタイト

試薬級エピカテキンの1.0重量%エタノール溶液25gをヒドロキシアパタイト100gに添加し、10℃にて6時間穏やかに攪拌しながら混合した。次いでろ過して粉体を回収し、風乾して得た。

【0038】【調製例12】 ルチン吸着ヒドロキシアパタイト

20 試薬級ルチンの1.0重量%エタノール溶液25gをヒドロキシアパタイト100gに添加し、10℃にて6時間穏やかに攪拌しながら混合した。次いでろ過して粉体を回収し、風乾して得た。

【0039】調製例1～調製例6の吸着処理ヒドロキシアパタイトに対し、定法に従って金属セッケン処理を行って疎水化処理し、調製例13～調製例18とした。

【0040】続いて、本発明に係る皮膚外用剤についての実施例の処方を示す。

【0041】

(8) グリセリン	4.0
(9) 1,3-ブチレングリコール	4.0
(10) パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(11) 精製水	62.8
(12) カルボキシビニルポリマー (1.0重量%水溶液)	10.0
(13) 水酸化カリウム	0.1
(14) ヒアルロン酸ナトリウム吸着ヒドロキシ アパタイト (調製例2)	5.5

製法：(1)～(7)の油相成分を混合し、加熱溶解して75℃で(13)を加えて増粘させた後冷却し、40℃で(14)を添加し、分散する。

一方、(8)～(11)の水相成分を混合、溶解して75℃とする。これに前記油相を加えて予備乳化した【0043】  
後、(12)を添加してホモミキサーにて均一に乳化し、次々

【実施例3】 水中油型クリーム剤

(1) ミツロウ	6.0 (重量%)
(2) セタノール	5.0
(3) 還元ラノリン	8.0
(4) スクワラン	27.5
(5) グリセリル脂肪酸エステル	4.0
(6) 親油型グリセリルモノステアリン酸エステル	2.0
(7) ポリオキシエチレン(20E.O.)ソルビタン モノラウリン酸エステル	5.0
(8) プロピレングリコール	5.0
(9) パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(10) 精製水	27.4
(11) コンドロイチン-4,6-硫酸吸着ヒドロキシ アパタイト (調製例3)	5.0
(12) ダイゼイン吸着ヒドロキシアパタイト (調製例10)	5.0

製法：(1)～(7)の油相成分を混合、溶解して75℃とする。30%添加して予備乳化した後ホモミキサーにて均一に乳化する。一方、(8)～(10)の水相成分を混合、溶解して75℃とし、冷却後40℃にて(11)、(12)を添加、分散する。次に加熱する。次いで、この水相成分に前記油相成分を※【0044】

【実施例4】 ゲル剤

(1) ジブロピレングリコール	10.0 (重量%)
(2) カルボキシビニルポリマー	0.5
(3) 水酸化カリウム	0.1
(4) パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(5) 精製水	83.3
(6) L-システイン吸着ヒドロキシアパタイト (調製例4)	3.0
(7) デオキシリボ核酸カリウム塩吸着ヒドロキシ アパタイト (調製例7)	3.0

製法：(5)に(2)を均一に溶解した後、(1)に(4)を溶解し、★(7)を添加し、分散する。  
て添加し、次いで(3)を加えて増粘させる。次いで(6)、★【0045】

【実施例5】 水中油型乳剤型軟膏

(1) 白色ワセリン	25.0 (重量%)
(2) ステアリルアルコール	25.0
(3) グリセリン	12.0
(4) ラウリル硫酸ナトリウム	1.0
(5) パラオキシ安息香酸メチル	0.1

(6) 精製水	30.9
(7) メタロチオネイン吸着ヒドロキシアパタイト (調製例5)	1.5
(8) チオレドキシン吸着ヒドロキシアパタイト (調製例6)	1.5
(9) エピカテキン吸着ヒドロキシアパタイト (調製例11)	3.0

製法：(1)～(4)の油相成分を混合、加熱して均一に溶解し、75℃とする。一方、(5)、(6)の水相成分を混合、  
\* 攪拌しながら徐々に添加して乳化し、冷却した後、40℃にて(7)～(9)を添加、分散する。  
加熱して75℃とする。この水相成分に前記油相成分を\*10 【0046】

【実施例6】 油中水型エモリエントクリーム

(1) 流動パラフィン	30.0 (重量%)
(2) マイクロクリスタリンワックス	2.0
(3) ワセリン	5.0
(4) シグリセリルジオレイン酸エステル	5.0
(5) L-グルタミン酸ナトリウム	1.6
(6) L-セリン	0.4
(7) プロピレングリコール	3.0
(8) パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(9) 大豆レシチン吸着ヒドロキシアパタイト (調製例8)	1.5
(10) 精製水	49.8
(11) 香料	0.1
(12) 疎水化処理ヒアルロン酸ナトリウム吸着 ヒドロキシアパタイト (調製例14)	1.5

製法：(5)、(6)を(10)の一部に溶解して50℃とし、あらかじめ50℃に加温した(4)に攪拌しながら徐々に添加する。冷却後、40℃にて(11)、(12)を添加し、混合、分散する。  
\* たものを攪拌しながら加え、ホモミキサーにて乳化する。  
加する。これをあらかじめ混合し、70℃に加熱溶解し、分散する。  
た(1)～(3)に均一に分散する。これに、(8)を(7)に溶解【0047】  
して(9)とともに(10)の残部に添加し、70℃に加熱し ※30

【実施例7】 メイクアップベースクリーム

(1) ステアリン酸	12.0 (重量%)
(2) セタノール	2.0
(3) グリセリルトリ2-エチルヘキサン酸エステル	2.5
(4) 自己乳化型グリセリルモノステアリン酸 エステル	2.0
(5) プロピレングリコール	10.0
(6) 水酸化カリウム	0.3
(7) パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(8) 精製水	66.5
(9) 酸化チタン	2.0
(10) ベンガラ	0.4
(11) 黄酸化鉄	0.1
(12) ルチン吸着ヒドロキシアパタイト (調製例12)	2.0
(13) 香料	0.1

製法：(1)～(4)の油相成分を混合、溶解して75℃とする。一方、(5)～(8)の水相成分を混合、加熱溶解し、これに(9)～(11)の顔料成分及び(12)を添加してホモミキサーにて均一に分散して75℃とする。次いで、この水  
相成分に前記油相成分を添加してホモミキサーにて均一に乳化し、冷却後40℃にて(13)を添加、混合する。  
【0048】



## 〔実施例8〕 乳液状ファンデーション

(1) ステアリン酸	2.00 (重量%)
(2) スクワラン	5.00
(3) ミリスチン酸オクチルドデシル	5.00
(4) セタノール	1.00
(5) デカグリセリルモノイソパルミチン酸エステル	9.00
(6) 1,3-ブチレンクリコール	6.00
(7) 水酸化カリウム	0.08
(8) パラオキシ安息香酸メチル	0.10
(9) 精製水	51.07
(10) 酸化チタン	9.00
(11) タルク	7.40
(12) ベンガラ	0.50
(13) 黄酸化鉄	1.10
(14) 黒酸化鉄	0.10
(15) L-システイン吸着ヒドロキシアパタイト (調製例4)	1.50
(16) エピカテキン吸着ヒドロキシアパタイト (調製例11)	1.00
(17) 香料	0.15

製法：(1)～(5)の油相成分を混合、溶解して75℃とする。一方、(6)～(9)の水相成分を混合、加熱溶解し、これに(10)～(14)の顔料成分及び(15)、(16)を添加してホモミキサーにて均一に分散して75℃とする。次いで、この水相成分に前記油相成分を添加してホモミキサーにて均一に乳化し、冷却後40℃にて(17)を添加、混合する。  
\* 【0049】

## 〔実施例9〕 油性ファンデーション

(1) 固形パラフィン	3.0 (重量%)
(2) マイクロクリスタリンワックス	6.0
(3) ミツロウ	2.0
(4) ワセリン	12.0
(5) 酢酸ラノリン	1.0
(6) スクワラン	6.0
(7) パルミチン酸イソプロピル	16.2
(8) d-δ-トコフェロール	0.2
(9) スフィンゴミエリン吸着ヒドロキシアパタイト (調製例9)	1.5
(10) 疎水化処理L-システイン吸着ヒドロキシアパタイト (調製例16)	1.5
(11) タルク	16.3
(12) カオリン	15.0
(13) 酸化チタン	15.0
(14) ベンガラ	1.0
(15) 黄酸化鉄	3.0
(16) 黒酸化鉄	0.2
(17) 香料	0.1

製法：(1)～(8)を85℃で溶解し、(9)、(10)を添加して分散した後、あらかじめ混合、粉碎した(11)～(16)を攪拌しながら添加し、コロイドミルで磨砕分散する。次いで(17)を加え、脱気後70℃で容器に流し込み、冷却する。  
※ 【0050】

## 〔実施例10〕 パウダリーファンデーション

(1) 流動パラフィン	7.0 (重量%)
(2) ミリスチン酸オクチルドデシル	2.5

(3) ワセリン	2.5
(4) パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(5) 香料	0.1
(6) 疎水化処理コンドロイチン-4,6-硫酸吸着 ヒドロキシアパタイト (調製例15)	1.0
(7) 疎水化処理メタロチオネイン吸着ヒドロキシ アパタイト (調製例17)	1.5
(8) 酸化チタン	10.0
(9) ナイロンパウダー	10.0
(10) マイカ	20.0
(11) タルク	39.8
(12) ベンガラ	3.0
(13) 黄酸化鉄	2.0
(14) 黒酸化鉄	0.5

製法：(8)～(14)の顔料成分を混合し、粉碎機を通して \* する。これを粉碎機で処理し、ふるいを通し粒度をそろえ  
粉碎する。これを高速ブレンダーに移し、(1)～(5)を混 \* た後、金皿に充填して圧縮成形する。  
合したものに(6)、(7)を分散して加え、均一に混合す \* 【0051】

【実施例11】 ツーウェイファンデーション

(1) 流動パラフィン	4.0 (重量%)
(2) スクワラン	2.0
(3) メチルフェニルポリシロキサン	4.0
(4) パラオキシ安息香酸メチル	0.1
(5) 香料	0.1
(6) 疎水化処理エラスチン加水分解物吸着 ヒドロキシアパタイト (調製例13)	2.0
(7) 疎水化処理チオレドキシン吸着ヒドロキシ アパタイト (調製例18)	1.5
(8) シリコーン処理酸化チタン	10.0
(9) シリコーン処理セリサイト	25.0
(10) シリコーン処理タルク	31.7
(11) シリコーン処理カオリン	5.0
(12) シリコーン処理ベンガラ	2.5
(13) シリコーン処理黄酸化鉄	2.0
(14) シリコーン処理黒酸化鉄	0.1
(15) ポリエチレン末	10.0

製法：(6)～(15)の顔料成分を混合し、粉碎機を通して ※ ふるいを通し粒度をそろえた後、金皿に充填して圧縮成  
形する。  
粉碎する。これを高速ブレンダーに移し、(1)～(5)を混 ※ 形する。  
合して加え、均一に混合する。これを粉碎機で処理し、※ 【0052】

【実施例12】 ハンドクリーム

(1) セタノール	4.00 (重量%)
(2) ワセリン	2.00
(3) 流動パラフィン	10.00
(4) グリセリルモノステアリン酸エステル	1.50
(5) ポリオキシエチレン(60E.0.)グリセリル イソステアリン酸エステル	2.50
(6) 酢酸トコフェロール	0.25
(7) グリセリン	20.00
(8) パラオキシ安息香酸メチル	0.10
(9) 精製水	58.65
(10) チオレドキシン吸着ヒドロキシアパタイト	0.25

## (調製例6)

(11) デオキシリボ核酸カリウム塩吸着  
ヒドロキシアパタイト (調製例7)

0.50

(12) ルチン吸着ヒドロキシアパタイト

0.25

## (調製例12)

製法：(1)～(6)の油相成分を混合、溶解して75℃とする。一方、(7)～(9)の水相成分を混合、加熱溶解して75℃とする。次いで、この水相成分に前記油相成分を添加してホモミキサーにて均一に乳化し、冷却して40℃にて(10)～(12)を添加、分散する。

【0053】上記した本発明の実施例のうち、実施例1～実施例5について創傷治癒効果を評価した。その際、\*

10 【0054】

【表1】

比較例	代替する調製例	代 替 物
1	1	ヒドロキシアパタイト 5.0重量%
2	1	エラスチン加水分解物 1.0重量%
3	2	ヒドロキシアパタイト 5.0重量%
4	2	ヒアルロン酸ナトリウム 1.0重量%
5	3, 10	ヒドロキシアパタイト 10.0重量%
6	3	コンドロイチン-4, 6-硫酸 1.0重量%
	10	ダイゼイン 1.0重量%
7	4, 7	ヒドロキシアパタイト 5.0重量%
8	4	レシチン 2.0重量%
	7	デオキシリボ核酸カリウム塩 0.3重量%
9	5, 6, 11	ヒドロキシアパタイト 5.0重量%
	5	メタロチオネイン 1.0重量%
10	6	チオレドキシン 1.0重量%
	11	エピカテキン 1.0重量%

【0055】創傷治癒効果は、背部に人工的に創傷を形成したヘアレスマウス5匹を1群とし、各群において創傷部位に実施例及び比較例のそれぞれを1日2回、7日間塗布し、8日目の創傷の治癒状況を観察して評価した。創傷の治癒状況は、「完全治癒」、「ほぼ治癒」、「治癒不完全」の3段階にて評価し、各評価を得たヘアレスマウス数にて表2に示した。

【0056】

【表2】

試 料	完 全 治 癒	ほ ぼ 治 癒	治 癒 不 完 全
実施例1	2	3	0
比較例1	0	0	5
比較例2	0	1	4
実施例2	3	2	0
比較例3	0	0	5
比較例4	0	2	3
実施例3	5	0	0
比較例5	0	1	4
比較例6	2	3	0
実施例4	3	2	0
比較例7	0	0	5
比較例8	0	2	3
実施例5	4	1	0
比較例9	0	0	5
比較例10	1	4	0

【0057】表2より明らかなように、本発明の実施例塗布群においては、全群で創傷の治癒が認められ、2例以上のヘアレスマウスにおいて創傷の治癒は完全であった。これに対し、各調製例にかかる吸着処理ヒドロキシアパタイトを、そのような吸着処理を行わないヒドロキ

シアパタイトに代替した比較例1、比較例3、比較例5、比較例7及び比較例9塗布群では、かんばん創傷の治癒は認められず、比較例5塗布群において、1例にある程度の治癒を認めたのみであった。また、各調製例においてヒドロキシアパタイトに吸着させた成分のみを含有する比較例2、比較例4、比較例6、比較例8及び比較例10塗布群については、前記成分の各比較例における含有量が各実施例において実質的に含まれる量と同程度以上であるにもかかわらず、創傷の治癒効果はそれぞれ対応する実施例塗布群に比べてはるかに小さいものであった。

【0058】続いて、本発明に係る実施例1～実施例12について、使用試験により肌荒れ改善効果を評価した。その際、各調製例に係る吸着処理ヒドロキシアパタイトを、実施例1～実施例5、実施例7、実施例8及び実施例12においてはソルビトールに、実施例6及び実施例9においてはホホバ油に、実施例10及び実施例11においては市販のキトサン被覆処理タルクにそれぞれ代替したものを比較例11～比較例22とし、同時に評価を行った。

【0059】肌荒れの改善効果は、顕著な肌荒れ症状を呈する20才代～60才代の女性パネラー20名を1群とし、各群に実施例及び比較例のそれぞれをブラインドにて1日2回、2カ月間連続して使用させて評価した。使用試験開始前及び終了後の皮膚の状態を表3に示す評価基準に従って評価、点数化し、20名の平均値を算出して表4に示した。

【0060】

【表3】

皮膚の状態		評価点
皮膚及び皮丘が鮮明で、整っている		5
皮膚及び皮丘が明確に認められる		4
皮膚は認められるが平滑で、皮丘が不明瞭である		3
皮膚及び皮丘が不明瞭で、部分的な角質の剥離が認められる		2
皮膚及び皮丘が消失し、広範囲の角質層の剥離が認められる		1

【0061】

【表4】

試料	皮膚の状態	
	使用試験開始前	使用試験終了後
実施例	1	1.40
	2	1.55
	3	1.55
	4	1.60
	5	1.25
	6	1.30
	7	1.35
	8	1.50
	9	1.45
	10	1.45
	11	1.30
	12	1.50
比較例	11	1.65
	12	1.50
	13	1.35
	14	1.40
	15	1.35
	16	1.60
	17	1.55
	18	1.60
	19	1.55
	20	1.45
	21	1.40
	22	1.45

(11)

特開2002-80358

20

\*【0062】表4より明らかなように、本発明の実施例使用群では、いずれにおいても肌荒れ症状の改善が認められ、使用試験終了後には皮膚の状態はほぼ良好な状態にまで回復していた。これに対し、各調製例に係る吸着処理ヒドロキシアパタイトを、保湿剤であるソルビトール又はエモリエント剤であるホホバ油、もしくはキトサン被覆処理タルクに代替した比較例使用群では、肌荒れ症状の改善は不十分であった。

【0063】なお上記使用試験期間中、本発明に係る実施例使用群において、皮膚刺激性や皮膚感作性を認めたパネラーは存在しなかった。また、使用時にヒリヒリ感、チクチク感といった不快感を訴えたパネラーも存在しなかった。さらに、実施例1～実施例12については、25℃で6カ月間保存した場合においても、状態の変化は全く認められなかった。

【0064】

【発明の効果】以上詳述したように、本発明により、安定性及び安全性が良好で、皮膚の損傷保護効果を発揮し得る皮膚外用剤を得ることができた。

20

\*30

フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>7</sup>

A61K 7/00

識別記号

FI

A61K 7/00

ターマコード(参考)

F

J

N

Q

R

Z

7/02

7/48

9/06

9/107

9/14

31/353

31/661

31/7036

31/713

31/726

7/02

7/48

9/06

9/107

9/14

31/353

31/661

31/7036

31/713

31/726

38/00  
 38/17  
 47/02  
 A 6 1 P 17/16  
 43/00 1 0 7

47/02  
 A 6 1 P 17/16  
 43/00  
 A 6 1 K 37/02  
 37/12

1 0 7

Fターム(参考) 4C076 AA06 AA09 AA17 AA29 BB31  
 CC18 DD26 DD37 DD38 DD45  
 DD46 FF16 FF36  
 4C083 AA082 AB032 AB232 AB242  
 AB291 AB292 AB432 AC012  
 AC022 AC072 AC102 AC122  
 AC242 AC352 AC422 AC432  
 AC442 AC482 AC561 AC562  
 AC771 AC772 AC782 AC841  
 AC842 AD022 AD072 AD092  
 AD112 AD152 AD311 AD332  
 AD342 AD391 AD411 AD412  
 AD512 AD571 AD572 AD601  
 AD602 AD662 CC02 CC04  
 CC05 CC12 DD05 DD17 DD31  
 DD32 DD33 DD41 EE01 EE05  
 EE12  
 4C084 AA02 BA01 BA03 BA08 BA14  
 BA15 BA26 CA25 DC50 MA02  
 MA05 MA28 MA43 MA63 NA03  
 ZA892 ZB222  
 4C086 AA01 AA02 BA08 DA41 DA42  
 EA06 EA16 EA25 EA26 EA27  
 MA02 MA03 MA05 MA10 MA28  
 MA43 MA63 NA03 ZA89 ZB22  
 4C206 AA01 AA02 FA53 MA02 MA03  
 MA05 MA13 MA17 MA24 MA28  
 MA48 MA63 MA83 NA03 ZA89  
 ZB22